

26

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 octobre 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/083632 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 323/60, A61K 31/16, 47/48

F-11400 Souilhanel (FR). GIL, Alexandre [FR/FR]; 4,
place de l'Etoile, F-12450 La Primaube (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01224

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue des Chazelles, F-75847 Paris Cedex
17 (FR).

(22) Date de dépôt international : 9 avril 2002 (09.04.2002)

(81) États désignés (national) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US,
ZA.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

(30) Données relatives à la priorité :
01/04855 10 avril 2001 (10.04.2001) FR

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place
Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
BOUGARET, Joël [FR/FR]; Le Moulin de Souleilla,
F-31460 Francarville (FR). LEVERD, Elie [FR/FR]; 20,
chemin de Cazers-Bas, F-81100 Castres (FR). IBARRA,
Marie-Dominique [FR/FR]; 8, résidence Le Cazal,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: ANILIDE AND CYCLODEXTRIN COMPLEXES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICINE IN PARTICULAR FOR TREATING DYSLIPIDEMIAE

(54) Titre : COMPLEXES D'ANILIDES ET DE CYCLODEXTRINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN TANT QUE MEDICAMENT EN PARTICULIER POUR LE TRAITEMENT DES DYSLIPIDEMIES

(57) Abstract: The invention concerns more particularly dodecylthio-phenylacetanilide derivative complexes such as (S)-2',3',5'-trimethyl-4'-hydroxy- α -dodecylthio-phenylacetanilide or related derivatives thereof and cyclodextrins.

(57) Abrégé : L'invention concerne plus particulièrement les complexes des dérivés dodécylthio-phénylacétanilides tels le (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthio-phénylacétanilide ou ses dérivés apparentés et des cyclodextrines.

WO 02/083632 A1

COMPLEXES D'ANILIDES ET DE CYCLODEXTRINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION
EN TANT QUE MEDICAMENT EN PARTICULIER POUR LE TRAITEMENT DES DISLIPIDEMIES

- 5 Cette invention concerne des complexes entre des dérivés anilides à chaîne polycarbonée et des cyclodextrines, ainsi que les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Les dérivés anilides à chaîne polycarbonée sont plus particulièrement des dérivés
10 dodécylthio-phénylacétanilides tels que le (S)-2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthio-phénylacétanilide (code laboratoire : F12511) ou ses dérivés apparentés.

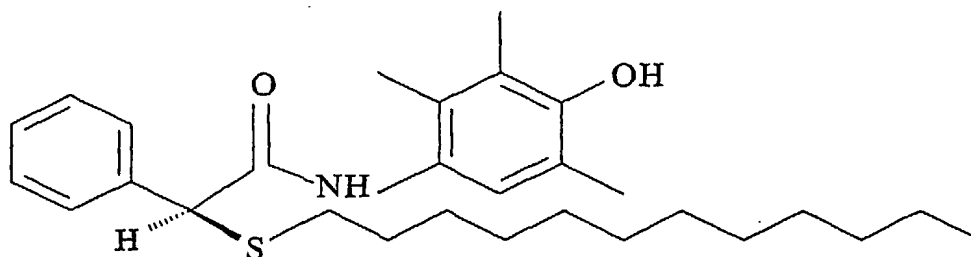
Il s'agit de dérivés soit cristallins correspondant à une forme cristalline ou à un
15 mélange de formes cristallines définies, soit amorphes, c'est-à-dire sans forme cristalline particulière.

Ce sont des inhibiteurs de l'Acyl Cholestérol Acyl Transférase (ou ACAT), enzyme
qui catalyse l'estérification du cholestérol libre, permettant ainsi le stockage
20 intracellulaire du cholestérol, sous forme de cholestérol lié aux acides gras.

Ils se présentent comme des molécules de choix pour le traitement des
dyslipidémies, telle l'hypercholestérolémie, et la prévention de l'athérosclérose.

- 25 Le F12511 est une molécule non salifiée, de formule brute $C_{29}H_{43}NO_2S$ et de masse moléculaire 479,73 g.

Sa formule développée est :



Cette molécule est pratiquement insoluble dans l'eau et les solvants habituellement utilisés en formulation galénique et physiologiquement
5 compatibles avec une administration essentiellement orale ou parentérale.

A titre d'exemple, le tableau ci-dessous présente quelques solubilités caractéristiques à saturation, à 25 °C :

Solvant	Solubilité à saturation exprimée en mg/ml
Eau	inférieure à $50 \cdot 10^{-6}$ ⁽¹⁾
Ethanol	7
Macrogol 400	1
Huile de maïs	0,3

⁽¹⁾ limite de détection analytique

10

On sait que les solvants hydrophiles tels l'éthanol ou le macrogol 400 ne peuvent pas être utilisés purs ; malheureusement un ajout d'eau fait décroître très rapidement la solubilité du F12511 comme en témoigne le résultat obtenu avec l'alcool éthylique à 95 % où la solubilité à saturation n'est plus que de 2 mg/ml.

15

Enfin, l'utilisation d'agents tensio-actifs en solution aqueuse ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats. Par exemple, la quantité de F12511 solubilisée

après 2 heures d'agitation dans une solution aqueuse à 5% de laurylsulfate de sodium est d'environ 10 µg/ml, à 25°C.

Les cyclodextrines ont été découvertes voici approximativement une centaine
5 d'années (Pr D. DUCHENE, F. GLOMOT et Dr C. VAUTION Cyclodextrins and
their industrial uses (Editions de Santé, 1987) Chapter 6: Pharmaceutical
applications of cyclodextrins, p. 213). Au début, seules de petites quantités de
cyclodextrines relativement impures ont été isolées, mais leur coût de production
élevé empêchait leur usage industriel.

10

Les récents progrès biotechnologiques ont eu pour effet d'en améliorer
considérablement le rendement de production, abaissant le coût de ces matières et
rendant possible l'usage de cyclodextrines ou de dérivés de cyclodextrines
hautement purifiés.

15

Les cyclodextrines proviennent de la dégradation enzymatique de l'amidon dont
les deux principaux constituants sont : l'amylopectine ramifiée et l'amylose à
chaîne linéaire.

20 Les produits de dégradation partielle de ces deux macromolécules sont appelés
dextrines.

Des enzymes spécifiques existent, qui non seulement dégradent les
macromolécules en unités plus petites (les dextrines), mais simultanément
25 produisent aussi des dextrines cycliques : les cyclodextrines. Celles-ci sont des
composés oligosaccharidiques cycliques qui, selon les conditions de la réaction,
comportent principalement 6, 7 ou 8 unités glucose reliées par des liaisons α -(1,4) :
on parle alors d' α -, β - et γ - cyclodextrine.

Les molécules de cyclodextrines natives forment des structures toroïdales, dont l'extérieur est hydrophile et l'intérieur hydrophobe. Leur solubilité dans l'eau sont respectivement, à 25 °C :

- 5 α - cyclodextrine : 14,2 g % ml,
 β - cyclodextrine : 1,8 g % ml,
 γ - cyclodextrine : 23,2 g % ml.

Des dérivés de cyclodextrines ont été préparés pour augmenter cette solubilité
10 dans l'eau. L'hydroxypropyl- β -cyclodextrine, la sulfobutyléther- β -cyclodextrine ont une solubilité supérieure à 50 g % ml. Certains dérivés méthylés ont une solubilité également supérieure à 50 g % ml comme la heptakis (2,6-di-O-méthyle)- β -cyclodextrine ou DIMEB, ou même supérieure à 200 g % ml comme le dérivé méthylé de façon randomisée de la β -cyclodextrine ou RAMEB.

15

La valeur exacte de la solubilité est fonction du degré de substitution du dérivé de cyclodextrine considéré.

Cette liste n'est pas limitative : les exemples précédents sont uniquement fournis
20 pour illustrer les possibilités d'augmenter la solubilité dans l'eau des cyclodextrines natives par la préparation de dérivés appropriés, nettement plus solubles.

La présente invention concerne des complexes de dérivés anilides à chaîne
25 polycarbonée et de cyclodextrines, plus particulièrement de dérivés dodécylthio-phénylacétanilides tel le (S) -2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthio-phénylacétanilide (F12511) ou ses dérivés apparentés et de cyclodextrines, plus précisément d' α -, β -, γ - cyclodextrines et leurs dérivés tels les dérivés hydroxypropyl, sulfobutyl éther ou méthylés.

Ces complexes sont des complexes d'inclusion ou des complexes formés par interactions multiples, et plus généralement par interactions de surface observables dans les dispersions solides.

- 5 Les complexes objets de l'invention formés de dérivés anilides à chaîne polycarbonée inhibiteurs de l'ACAT et de cyclodextrines ont une solubilité en milieu aqueux considérablement plus importante que celle du dérivé anilide à chaîne polycarbonée seul.
- 10 Par ailleurs, la capacité de micellisation des dérivés anilides à chaîne polycarbonée inhibiteurs de l'ACAT par des tensio-actifs comme le laurylsulfate de sodium est de façon inattendue multipliée par un facteur non négligeable en présence de ces complexes.
- 15 Les dérivés anilides à chaîne polycarbonée sont amorphes ou cristallins. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une forme cristalline unique ou d'un mélange de différentes formes cristallines.

- Quatre types de méthodes de préparation de ces complexes principe actif :
20 cyclodextrine peuvent être mis en oeuvre. Elles se différencient par la nature du milieu réactionnel : semi-solide, solide ou liquide.

- Type 1 : Dans le cas des préparations semi-solides, la complexation principe actif/cyclodextrine est effectuée par malaxage (ou "kneading") à l'état pâteux, en
25 présence d'une faible quantité de liquide, de l'eau dans le cas le plus fréquent, mais aussi de l'éthanol, ou des mélanges eau/éthanol, ou tout autre cosolvant hydrophile approprié.

Le procédé peut être discontinu (ex : malaxage dans un mélangeur adéquat), ou continu (ex : extrusion).

Exemple 1 :

5

Le malaxage est réalisé dans un mélangeur type BRABENDER. La cuve de celui-ci est munie de bras de géométrie dite en "Z", entraînés à 30 tours.min⁻¹. Un mélange de 24,2 mmol de γ -cyclodextrine et de 9,3 ml d'eau purifiée est introduit dans la cuve du mélangeur et pétri jusqu'à obtention d'une pâte homogène. 5,7 g de
10 F12511 (12,1 mmol) sont ajoutés progressivement et malaxés entre 30°C et 55°C jusqu'à disparition totale du pic endothermique caractéristique de la transition solide/liquide du F12511. Le produit obtenu est calibré sur un appareil oscillant type FREWITT et séché sous vide à 40°C pendant 12 heures.

15 Il est caractérisé par :

Analyse thermique différentielle :

L'analyse thermique différentielle est effectuée par un chauffage de 30°C à 280°C à 10°C. min⁻¹ sous azote à l'aide d'un appareil D.S.C. 7 Perkin Elmer. Les
20 thermogrammes sont présentés sur la figure 1. Le thermogramme du F12511 (a) présente trois principaux événements endothermiques caractéristiques. Le pic endothermique centré sur 102° C de la γ -cyclodextrine (b) correspond à l'évaporation de l'eau. Le thermogramme du simple mélange physique F12511 : γ -cyclodextrine, à sec, au ratio molaire (1 : 2) (c) est la simple superposition des
25 thermogrammes des composés purs. Le système F12511 : γ -cyclodextrine au ratio molaire (1 : 2) après malaxage (d) présente un seul pic endothermique centré sur 112°C, les événements endothermiques caractéristiques du F12511 ayant totalement disparu.

Spectroscopie InfraRouge à Transformée de Fourier (I.R.T.F.) :

Les spectres infrarouges sont réalisés selon la méthode de dispersion dans le KBr à l'aide d'un spectromètre I.R.T.F. Nicolet 310. La figure 2 présente les spectres I.R. des différents systèmes, le F12511 (a), la γ -cyclodextrine (b). Le spectre du simple mélange physique F12511 : γ -cyclodextrine, à sec, au ratio molaire (1 : 2) (c) est la simple superposition des spectres des composés purs. Le spectre du mélange F12511 : γ -cyclodextrine au ratio molaire (1 : 2) après malaxage (d) présente une nette évolution par rapport à celui du simple mélange physique, avec, en particulier, la disparition de la bande située entre 1530 cm^{-1} et 1540 cm^{-1} caractéristique de la déformation de la liaison N-H du groupement amide et de la vibration de valence des liaisons C=C des noyaux aromatiques du F12511.

Après 2 heures d'agitation dans une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 5 %, la quantité de F12511 solubilisée à partir du complexe F12511 : γ -cyclodextrine (1 : 2) est de 560 $\mu\text{g}/\text{ml}$ au lieu de 11 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pour le F12511 seul.

Le ratio molaire principe actif : cyclodextrine mis en oeuvre est un facteur important qui conditionne le degré d'interaction entre les deux entités, comme le démontrent les exemples 2 et 3 suivants :

Exemple 2 :

Le mélange est réalisé dans les mêmes conditions que l'exemple 1. Seules varient les quantités de F12511 et de γ -cyclodextrine, calculées pour obtenir un ratio molaire 1 : 1. L'analyse thermique différentielle menée sur le produit obtenu indique un pourcentage d'interaction voisin de 60 %. La quantité de F12511 solubilisée dans une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 5 % n'est alors que de 385 $\mu\text{g}/\text{ml}$ après 2 heures d'agitation.

Exemple 3 :

Le malaxage est réalisé dans les mêmes conditions que l'exemple 1. Seules varient
5 les quantités de F12511 et de γ -cyclodextrine, calculées pour obtenir un ratio
molaire 1 : 1,5. L'analyse thermique différentielle menée sur le produit obtenu
indique un pourcentage d'interaction voisin de 80 %. La quantité de F12511
solubilisée dans une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 5 % n'est alors
que de 495 $\mu\text{g/ml}$ après 2 heures d'agitation.

10

Remarque : Dans les exemples 1 à 3, la méthode de préparation des complexes
s'effectue par un pré-empâtage de la γ -cyclodextrine par l'eau purifiée suivi de
l'addition du F12511. D'autres procédés de préparation sont envisageables. En
particulier, un procédé alternatif peut consister en un prémélange F12511 et γ -
15 cyclodextrine suivi de l'ajout d'eau purifiée.

Exemple 4 :

Le malaxage est réalisé dans un mortier.

20

Différents ratio F12511 : méthyl- β -cyclodextrine sont mis en oeuvre, en
l'occurrence 1 : 1, 1 : 2 et 1 : 3, en présence d'eau. La masse de F12511 traitée est de
l'ordre de 500 mg. Après séchage en étuve à 120°C, durant 30 minutes, les produits
finaux sont caractérisés par analyse thermique différentielle, sur appareil
25 METTLER TOLEDO STAR \$ System .

La figure 3 indique que malgré le séchage effectué, de l'eau résiduelle reste
présente dans les 3 compositions. Le pic de polymorphisme du F12511 est observé
à 110°C mais le pic de fusion est absent. Seul, un massif endothermique puis

exothermique se terminant à 150°C est mis en évidence. L'exploitation du thermogramme est difficile.

Après refroidissement, une seconde analyse thermique différentielle est menée
5 (figure 4). Aucun effet enthalpique n'est observé. Seule, une transition vitreuse survient, dont la température s'élève quand le taux de méthyl- β -cyclodextrine augmente.

Il apparaît clairement que la méthyl- β -cyclodextrine interagit de façon très
10 spectaculaire avec le F12511.

Exemple 5 :

L'exemple 1 concerne la préparation en présence d'eau d'un complexe F12511 :
15 γ -cyclodextrine, au ratio molaire 1 : 2, à partir d'une masse totale de mélange d'environ 40 g.

Il est indispensable de vérifier la bonne fabricabilité de ce complexe, d'une part en changeant d'échelle, c'est-à-dire en augmentant la taille de lot, et d'autre part en
20 effectuant ce changement d'échelle sur des appareils de fabrication dont il existe des modèles, tant au niveau laboratoire qu'aux niveaux pilote et industriel, au sein d'une même gamme homothétique.

C'est ce qui a été effectué sur des mélangeurs bras en Z
25

A titre d'exemple, deux lots de presque 2 kg, soit 50 fois 40 g de complexe, ont été préparés par malaxage sur un mélangeur WINKWORTH modèle 10Z. Le tableau ci-après présente les paramètres de fabrication mis en œuvre et l'évolution de la

quantité de F12511 transformé par interaction avec la γ -cyclodextrine au cours du temps, pour un ratio molaire 1 : 2.

Taille de lot (g)	Pourcentage d'eau dans le mélange (%)	Température (°C)	Vitesse de rotation (tr/min)	Evolution du pourcentage de F12511 transformé au cours du temps
1979	25	35	20	10 min : 19 % 20 min : 65 % 30 min : 91 % 40 min : 95 % 50 min : 97 % 80 min : 97 %
1979	25	35	40	10 min : 33 % 20 min : 93 % 30 min : 96 % 40 min : 96 % 50 min : 98 % 80 min : 98 %

- 5 Les cinétiques de solubilisation de ces deux lots dans une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 5 % sont présentées dans le tableau ci-dessous et la figure 5.

Entité testée	Quantité de F12511 solubilisée dans une solution de laurylsulfate sodium à 5% (en µg/ml)			
	Après 5 min	Après 30 min	Après 1h	Après 2h
F12511 : γ-cyclodextrine (1 : 2) Vitesse : 20 tr/min	258	579	663	698
F12511 : γ-cyclodextrine (1 : 2) Vitesse : 40 tr/min	307	608	686	731

Type 2 : En milieu solide, le principe actif et la cyclodextrine sont mélangés à l'état pulvérulent et co-broyés.

5 Exemple 6 :

Un co-broyage est réalisé dans un broyeur à percussion type DANGOUMAU : 1 g de mélange équimolaire constitué de 0,57 mmol de F12511 et 0,57 mmol de β-cyclodextrine est introduit dans un pot en acier de 65 cm³ contenant une bille en aluminium de 20 mm de diamètre et de masse 10 g. Le pot est soumis à un mouvement vertical de va et vient, à la fréquence de 730 cycles par minute. Le mélange est co-broyé jusqu'à la disparition totale du pic endothermique caractéristique de la transition solide/liquide du F12511.

15 Le produit obtenu est caractérisé par :

Analyse thermique différentielle :

L'analyse thermique différentielle est effectuée par un chauffage de 30°C à 280°C à 10°C.min⁻¹ sous azote à l'aide d'un appareil D.S.C. 7 Perkin Elmer. Les thermogrammes sont présentés sur la figure 6. Le thermogramme du F12511 (a) présente trois principaux événements endothermiques caractéristiques. Le pic

endothermique centré sur 105°C de la β -cyclodextrine (b) correspond à l'évaporation de l'eau. Le thermogramme du simple mélange physique à sec, dans des proportions équimolaires F12511 : β -cyclodextrine (c) est la simple superposition des thermogrammes des composés purs. Le mélange équimolaire
5 co-broyé (d) présente un seul pic endothermique centré sur 70°C, les événements endothermiques caractéristiques du F12511 ayant totalement disparu.

Spectroscopie InfraRouge à Transformée de Fourier (I.R.T.F.) :

10 Les spectres infrarouges sont réalisés selon la méthode de dispersion dans le KBr à l'aide d'un spectromètre I.R.T.F. Nicolet 310. La figure 7 présente les spectres I.R. des différents systèmes : le F12511 (a), la β -cyclodextrine (b). Le spectre du mélange physique équimolaire F12511 : β -cyclodextrine (c) est la simple superposition des spectres des composés purs. Le spectre du mélange équimolaire F12511 : β -
15 cyclodextrine co-broyé (d) présente une nette évolution par rapport à celui du simple mélange physique : on note, en particulier, la disparition de la bande située entre 1530 cm^{-1} et 1540 cm^{-1} caractéristique de la déformation de la liaison N-H du groupement amide et de la vibration de valence des liaisons C=C des noyaux aromatiques du F12511.

20

Exemple 7 :

Le co-broyage est réalisé dans les mêmes conditions que l'exemple 6.

25 Le mélange F12511 : β -cyclodextrine mis en oeuvre correspond au ratio molaire (1 : 2). Il est constitué de 0,32 mmol de F12511 et de 0,64 mmol de β -cyclodextrine.

Ce mélange est co-broyé jusqu'à la disparition totale du pic endothermique caractéristique de la transition solide/liquide de F12511.

L'analyse thermique différentielle et la spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier conduites sur le produit final montrent l'absence de F12511 libre.

- 5 Les complexes F12511 : β -cyclodextrine issus des préparations décrites dans les exemples 6 et 7 précédents ont été solubilisés dans une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 5 % : après 2 heures d'agitation, les quantités de F12511 solubilisées sont respectivement de 420 et 210 $\mu\text{g/ml}$ pour les ratio molaires F12511 : β -cyclodextrine 1 : 1 et 1 : 2.

10

Les exemples 6 et 7 illustrent la préparation par co-broyage à l'échelle laboratoire de complexes F12511 : β -cyclodextrine, avec des ratios molaires respectifs de 1 : 1 et 1 : 2 pour une masse totale de 1 g.

- 15 La possibilité de changer d'échelle, et donc d'industrialiser le procédé de co-broyage, a été vérifiée en mettant en œuvre 1500 g d'un mélange F12511 : β -cyclodextrine (1 : 2) dans un broyeur vibrant DM1 de la société SWECO, rempli de 45 kg de média broyant.

- 20 La figure 8 présente l'évolution du pourcentage de complexation du F12511 au cours du co-broyage : la transformation est totale pour le prélèvement effectué après 36 h de traitement.

- 25 Les résultats précédents illustrent bien la possibilité de complexer les dérivés anilides à chaîne polycarbonée inhibiteurs de l'ACAT et les cyclodextrines en utilisant un co-broyage de type haute énergie.

D'autres broyeurs peuvent également être employés, notamment le système Hybridizer de la société NARA qui utilise la technologie de modification de la

surface des poudres ("high energy impact" ou "particle design mill") et qui offre l'avantage d'une durée de procédé très courte.

Exemple 8 :

5

Un co-broyage est réalisé dans un système Hybridizer modèle NHS-0. 20 g de mélange constitué de 6,33 mmol de F12511 et 12,66 mmol de β -cyclodextrine sont introduits et co-broyés à une vitesse de rotation de 16200 tours.min⁻¹. Après seulement 5 minutes de procédé, le produit obtenu montre déjà, par analyse
10 thermique différentielle, un pourcentage d'interaction de 75 %.

Après 2 heures d'agitation dans une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 5 %, la quantité de F12511 solubilisée à partir de ce co-broyat est de 105 μ g/ml.

15 Type 3 : En milieu semi-solide ou solide :

Indépendamment de la nature physique du milieu réactionnel, la complexation de dérivés anilides à chaîne polycarbonée par des cyclodextrines survient à partir du moment où de l'énergie est apportée au simple mélange physique des deux composants, en présence ou non d'eau, que cette énergie soit mécanique, et/ou
20 thermique, et/ou développée par de fortes pressions, comme le confirme l'exemple ci-dessous qui illustre l'action combinée d'une énergie mécanique douce avec de hautes températures et de fortes pressions.

Exemple 9 :

25

40 g d'un mélange F12511 : γ -cyclodextrine, dans un ratio molaire 1 : 2, contenant 25 % d'eau, sont introduits dans un cylindre en acier inoxydable muni d'un fritté à chaque extrémité.

Le F12511, comme dans les exemples précédents, est généré par voie chimique. Ce cylindre est placé dans un autoclave haute pression préchauffé à 100°C.

De l'anhydride carbonique est introduit dans l'autoclave et pressurisé à 300 bars.

5

Après stabilisation de la température et de la pression, deux échantillons de mélange sont prélevés après respectivement 1 heure et 16 heures de complexation. Ils sont broyés et calibrés.

- 10 Pour l'échantillon 1 heure, l'analyse thermique différentielle révèle un degré de complexation F12511 : γ -cyclodextrine supérieur à 75 %.

Pour l'échantillon 16 heures, ce degré de complexation est voisin de 95 %. Sa cinétique de solubilisation indique une concentration de 520 $\mu\text{g/ml}$ de F12511 solubilisé après 2 heures d'agitation dans une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 5 %.

- 20 Type 4 : Le principe de la méthode de préparation en milieu liquide est de mettre en contact, à l'état moléculaire, le principe actif et la cyclodextrine, puis d'isoler le complexe formé par exemple par utilisation de solvants ou de non-solvants appropriés.

Exemple 10 :

- 25 Un mélange de 200 ml d'eau contenant 1,47 mmol de β -cyclodextrine et de 400 ml de tétrahydrofurane contenant 2,94 mmol de F12511 est agité par agitation magnétique, à 370 tours/minute, pendant une journée, à une température de 40°C. Après 3 jours de conservation à + 5°C, un précipité s'est formé, qui est recueilli par

filtration et séché : la quantité de produit récupéré esst de 549,4 mg ; il contient le F12511 complexé par la β -cyclodextrine.

5 Suivant leurs caractéristiques, les complexes sont aussi récupérés par co-cristallisation, évaporation, lyophilisation ou nébulisation.

Les complexes de dérivés anilides à chaîne polycarbonée et de cyclodextrines, plus particulièrement de dérivés dodécylthio-phénylacétanilides tels le (S)-2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthio-phénylacétanilide ou ses dérivés apparentés
10 et de cyclodextrines natives ou leurs dérivés telles respectivement les α -, β -, γ -cyclodextrines ou leurs dérivés hydroxypropyl, sulfobutyléther ou méthylés présentent de façon surprenante des solubilités en milieu aqueux considérablement plus importantes que les solubilités des dérivés anilides à chaîne polycarbonée initiaux.

15

Il est rappelé que la solubilité à saturation dans l'eau du F12511 est inférieure à 50 ng/ml, cette valeur représentant en fait la limite de détection analytique de la molécule en solution saturée.

20 La cinétique de solubilisation dans l'eau du complexe F12511 : γ -cyclodextrine, au ratio molaire 1 : 2, montre une quantité de F12511 solubilisée comprise entre 1 et 2 μ g/ml pendant les deux premières heures d'agitation.

L'utilisation de la γ -cyclodextrine permet donc de multiplier la quantité de F12511
25 solubilisée dans l'eau d'un facteur d'au moins 20 à 40 fois.

Par ailleurs, le comportement de ce même complexe F12511 : γ -cyclodextrine (1 : 2) dans une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 5 % révèle une capacité de micellisation du tensio-actif multipliée jusqu'à 260 fois par rapport au résultat obtenu pour le F12511 seul, comme l'indiquent le tableau ci-après et la figure 9.

5

Entité testée	Quantité de F12511 solubilisée dans une solution de laurylsulfate de sodium à 5 % (en $\mu\text{g/ml}$)			
	Après 5 min	Après 30 min	Après 1 h	Après 2 h
F12511	1	3	5	11
F12511 : γ -cyclodextrine (1 : 2)	260	470	590	560

Les résultats sont tout aussi surprenants avec les complexes F12511 : β -cyclodextrine (ratio molaires 1 : 1 et 1 : 2).

Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous et illustrés par la figure 10.

Entité testée	Quantité de F12511 solubilisée dans une solution de laurylsulfate de sodium à 5 % (en $\mu\text{g/ml}$)			
	Après 5 min	Après 30 min	Après 1 h	Après 2 h
F12511	1	3	5	11
F12511 : β -cyclodextrine (1 : 1)	400	455	505	420
F12511 : β -cyclodextrine (1 : 2)	365	360	350	210

La capacité de micellisation du F12511 par le laurylsulfate de sodium peut être multipliée jusque 400 fois par rapport au résultat obtenu pour le F12511 seul.

- 5 Dans les complexes principe actif : cyclodextrine obtenus, les rapports molaires des deux entités sont variables : ils sont avantageusement compris entre 1 : 5 et 5 : 1, plus précisément entre 1 : 1 et 1 : 3 et plus particulièrement égal à 1 : 2.

Le choix de cette dernière valeur est parfaitement illustré dans le tableau ci-après
10 où apparaissent, par exemple, pour des ratio F12511 : γ -cyclodextrine croissant de 1 : 1 à 1 : 2 par incrément de 0,1 pour la γ -cyclodextrine :

- d'une part, le pourcentage de complexation du F12511 déterminé par analyse thermique différentielle,
- d'autre part, la quantité de F12511 solubilisée dans une solution de
15 laurylsulfate de sodium à 5 % après 2 h d'agitation.

La méthode de préparation du complexe est le malaxage en milieu aqueux.

Ratio molaire F12511 : γ - cyclodextrine	% de complexation du F12511	Quantité de F12511 solubilisée dans une solution de laurylsulfate de sodium à 5 % après 2 h (en $\mu\text{g/ml}$)
1 : 1	61 %	385
1 : 1,1	66 %	400
1 : 1,2	70 %	409
1 : 1,3	75 %	400
1 : 1,4	78 %	457
1 : 1,5	83 %	495
1 : 1,6	85 %	509
1 : 1,7	90 %	560
1 : 1,8	92 %	570
1 : 1,9	94 %	583
1 : 2	100 %	560

L'accroissement de la vitesse de dissolution constaté en milieu aqueux, pour des
 5 principes actifs anilides à chaîne polycarbonée appartenant aux classes SUPAC II
 et IV de la Food and Drug Administration américaine en raison de leur faible
solubilité, et plus spécifiquement à la classe IV eu égard à leur faible perméabilité
 au travers des membranes du tractus gastro-intestinal, laisse présager une
 meilleure mise à disposition de l'organisme, et par conséquent une meilleure
 10 biodisponibilité, tout en réduisant les variations inter et/ou intra patients.

L'ajout d'agents hydrophiles comme, à titre d'exemples non limitatifs, des
 polymères cellulosiques (ex : hydroxypropylméthylcellulose ou
 hydroxyéthylcellulose ou encore carboxyméthylcellulose), des dérivés de la

polyvinylpyrrolidone (ex : crospovidone) ou des agents surfactifs (ex : polysorbates), capables d'augmenter l'hydrophilie de la préparation, fait partie de l'invention et peut encore améliorer la vitesse de dissolution des complexes formés ou la stabilité de ces complexes.

5

Ces composés hydrophiles, polymères et/ou surfactifs, sont mis en oeuvre lors de la complexation même des dérivés anilides à chaîne polycarbonée et des cyclodextrines ou leurs dérivés, ou bien inclus comme ingrédients dans la formule excipiendaire des compositions pharmaceutiques correspondantes.

10

Exemple 11 :

Différentes quantités de polysorbate 80 (Tween 80) ont été ajoutées à environ 40 g de mélange F12511 : γ -cyclodextrine (ratio molaire 1 : 2) soumis au procédé de malaxage ou kneading. Ceci illustre la mise en oeuvre simultanée de composés hydrophiles, en particulier des polysorbates lors de la préparation même des complexes.

15

Ces quantités figurent dans le tableau ci-dessous :

Masse de F12511 (g)	Masse de γ -cyclodextrine (g)	Masse d'eau (g)	Masse de Tween 80 (g)	Pourcentage de Tween 80 dans le mélange (%)
5,68	34,34	9,41	0	0
5,66	34,34	9,33	0,08	0,16
5,67	34,38	9,41	0,25	0,50
5,67	34,32	9,42	0,51	1,00
5,66	34,34	9,39	0,98	2,00

20

Le second tableau présente les pourcentages de complexation du F12511 déterminés par analyse thermique différentielle, ainsi que les quantités de F12511 solubilisées, à partir de ces complexes, dans de l'eau à 37°C, après 2 heures d'agitation.

5

Pourcentage de Tween 80 dans le mélange (%)	Pourcentage de F12511 complexé (%)	Solubilité du F12511 dans l'eau, à 37°C, après 2 h (µg / ml)
0	100	1,9
0,16	98	9,1
0,50	98	17,3
1,00	97	25,2
2,00	100	57,8 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ la solubilité du F12511 dans l'eau étant inférieure à $50 \cdot 10^{-6}$ mg/ml, un résultat de 57,8 µg/ml représente un accroissement de solubilité d'un facteur multiplicatif d'au moins 1000 fois.

10

La mise en oeuvre de dérivés anilides à chaîne polycarbonée, plus précisément de dérivés dodécylthio-phénylacétanilides tels le (S)-2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthio-phénylacétanilide ou ses dérivés apparentés, dont les particules présentent une surface spécifique élevée comprise entre 0,5 et 100 m²/g et plus particulièrement 5 et 50 m²/g, fait également partie de l'invention.

15

Les compositions pharmaceutiques renfermant les complexes de dérivés anilides à chaîne polycarbonée et de cyclodextrines, plus particulièrement de dérivés dodécylthio-phénylacétanilides tel le (S)-2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthio-phénylacétanilide (F12511) ou ses dérivés apparentés et de

20

cyclodextrines, plus précisément d' α -, β , γ -cyclodextrines et leurs dérivés tels les dérivés hydroxypropyl, sulfobutyl éther ou méthylés font également partie de l'invention.

- 5 Elles sont plus particulièrement destinées à être administrées par voie orale ou par voie parentérale. Elles se présentent alors respectivement sous la forme de comprimés, de gélules et de poudre en sachets, de lyophilisats ou de solutions, prêtes à l'emploi ou à reconstituer extemporanément.
- 10 En regard des bons résultats des augmentations de la solubilité dans l'eau et de la capacité de micellisation dans une solution aqueuse à 5 % de lauryl sulfate de sodium obtenus pour le F12511 via les complexes F12511 : cyclodextrines comparativement au F12511 seul, il a été décidé d'administrer par voie orale chez le chien le F12511 et le complexe F12511 : γ -cyclodextrine (1 : 2) préparé par
- 15 malaxage ou kneading, chacun étant inclus dans une formulation de gélules, pour vérifier si la biodisponibilité du F12511 était accrue ou non lorsque celui-ci était complexé par des cyclodextrines.

Les caractéristiques des gélules préparées sont :

	Formule de référence F2 F12511 seul	Formule avec F12511 : γ -CD (1 : 2)
F12511	40,0 mg	40,0 mg
Gamma-cyclodextrine	0	241,9 mg ⁽¹⁾
Excipients	qsp 200,0 mg	qsp 350,0 mg
Pour une gélule taille 1		

⁽¹⁾ contenant 8,67 % d'eau.

Les gélules ont été administrées à raison d'une gélule par voie orale chez 6 chiens mâles.

Les concentrations plasmatiques moyennes sont représentées dans la figure 11.

Les comparaisons des aires sous la courbe indiquent une aire sous la courbe pour le complexe F12511 : γ -CD (1 : 2) 8 fois supérieure à celle correspondant à la
5 formule de référence avec le F12511 non complexé.

Par ailleurs, la concentration plasmatique maximale atteinte pour le complexe F12511 : γ -CD (1 : 2) est presque 10 fois supérieure à celle correspondant à la formule de référence avec le F12511 non complexé.

10

Il est clair que la biodisponibilité du F12511 par voie orale chez le chien est considérablement augmentée lorsque le F12511 est complexé avec deux moles de γ -cyclodextrine.

15 Les compositions pharmaceutiques objet de l'invention permettent le traitement des dyslipidémies, telle l'hypercholestérolémie et la prévention de l'athérosclérose.

Leur mode d'action s'explique essentiellement par l'inhibition de l'enzyme Acyl Cholestérol Acyl Transférase ou ACAT.

Revendications

1. Les complexes entre des dérivés anilides à chaîne polycarbonée inhibiteurs de l'ACAT et des cyclodextrines.

5

2. Complexes selon la revendication 1, caractérisés en ce que les dérivés anilides à chaîne polycarbonée sont des dérivés dodécylthio-phénylacétanilides tels le (S)-2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthio-phénylacétanilide ou ses dérivés apparentés.

10

3. Complexes selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que les cyclodextrines sont des cyclodextrines natives, en particulier les γ -, β -, α -cyclodextrines ou leurs dérivés tels que les dérivés hydroxypropyl, sulfobutyléther ou méthylés.

15

4. Complexes selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que les rapports molaires dérivés anilides à chaîne polycarbonée : cyclodextrines sont compris entre 1 : 5 et 5 : 1, plus particulièrement entre 1 : 1 et 1 : 3, et encore plus particulièrement égal à 1 : 2.

20

5. Procédé de préparation des complexes selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la complexation des dérivés anilides à chaîne polycarbonée inhibiteurs de l'ACAT et des cyclodextrines est obtenue par apport d'énergie mécanique, thermique ou développée par de fortes pressions, ou par la
25 combinaison de ces énergies.

6. Procédé de préparation des complexes selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'ils sont obtenus :

- a) en milieu semi-solide, en particulier par malaxage "ou kneading", selon une méthode discontinue telle que la préparation dans un mélangeur, ou selon une méthode continue telle que l'extrusion, ou
- b) en milieu solide, en particulier par co-broyage, ou
- 5 c) en milieu semi-solide ou solide, en particulier par l'utilisation d'une énergie mécanique douce combinée à l'action de hautes températures et de fortes pressions, ou encore
- d) en milieu liquide, notamment par co-précipitation résultant de l'utilisation de solvants ou de non-solvants appropriés.
- 10
7. Compositions pharmaceutiques contenant les complexes selon l'une des revendications 1 à 4, plus particulièrement pour leur administration par voie orale ou parentérale.
- 15 8. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7, caractérisées en ce qu'elles contiennent en outre des composés hydrophiles mis en oeuvre simultanément lors de la préparation même des complexes ou ajoutés comme ingrédients dans la formule excipiendaire.
- 20 9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8, caractérisées en ce que les composés hydrophiles sont des polymères, en particulier des dérivés de la cellulose ou de la polyvinylpyrrolidone, ou encore des tensio-actifs, en particulier des polysorbates.
- 25 10. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 8 et 9, caractérisées en ce qu'elles contiennent un dérivé anilide à chaîne polycarbonée dont les particules présentent une surface spécifique élevée, comprise entre 0,5 et 100 m²/g, et plus particulièrement entre 5 et 50 m²/g.

11. Utilisation des complexes selon l'une des revendications 1 à 4, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des dyslipidémies, telles que l'hypercholestérolémie, et/ou à la prévention de l'athérosclérose.

1/11

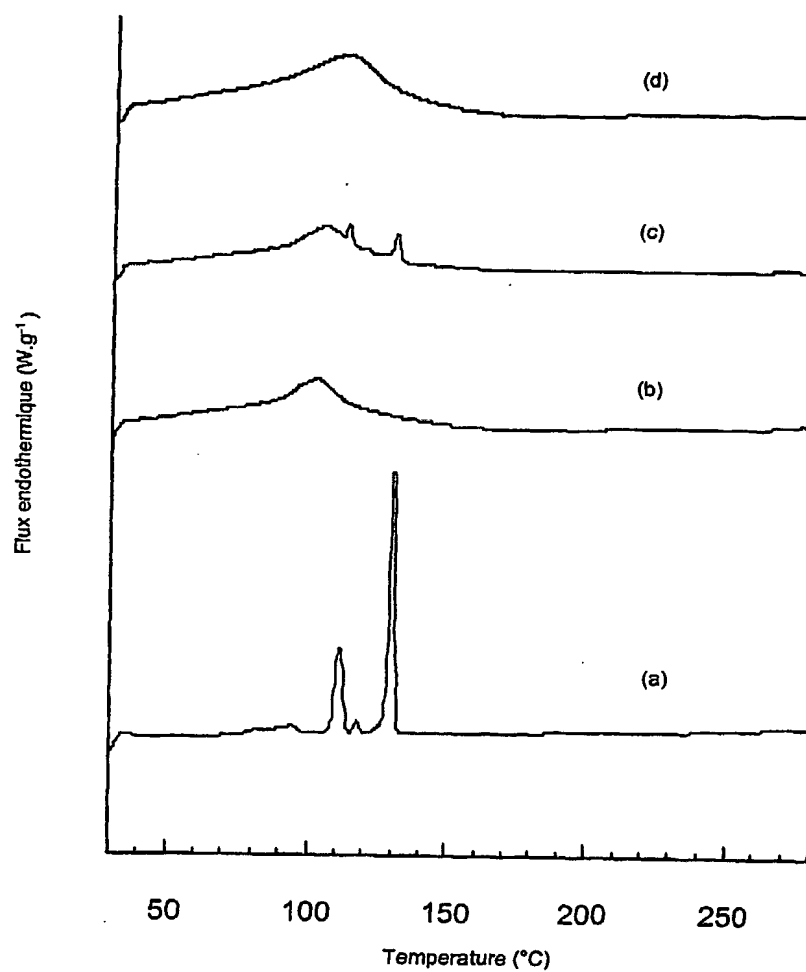


FIGURE 1

2/11

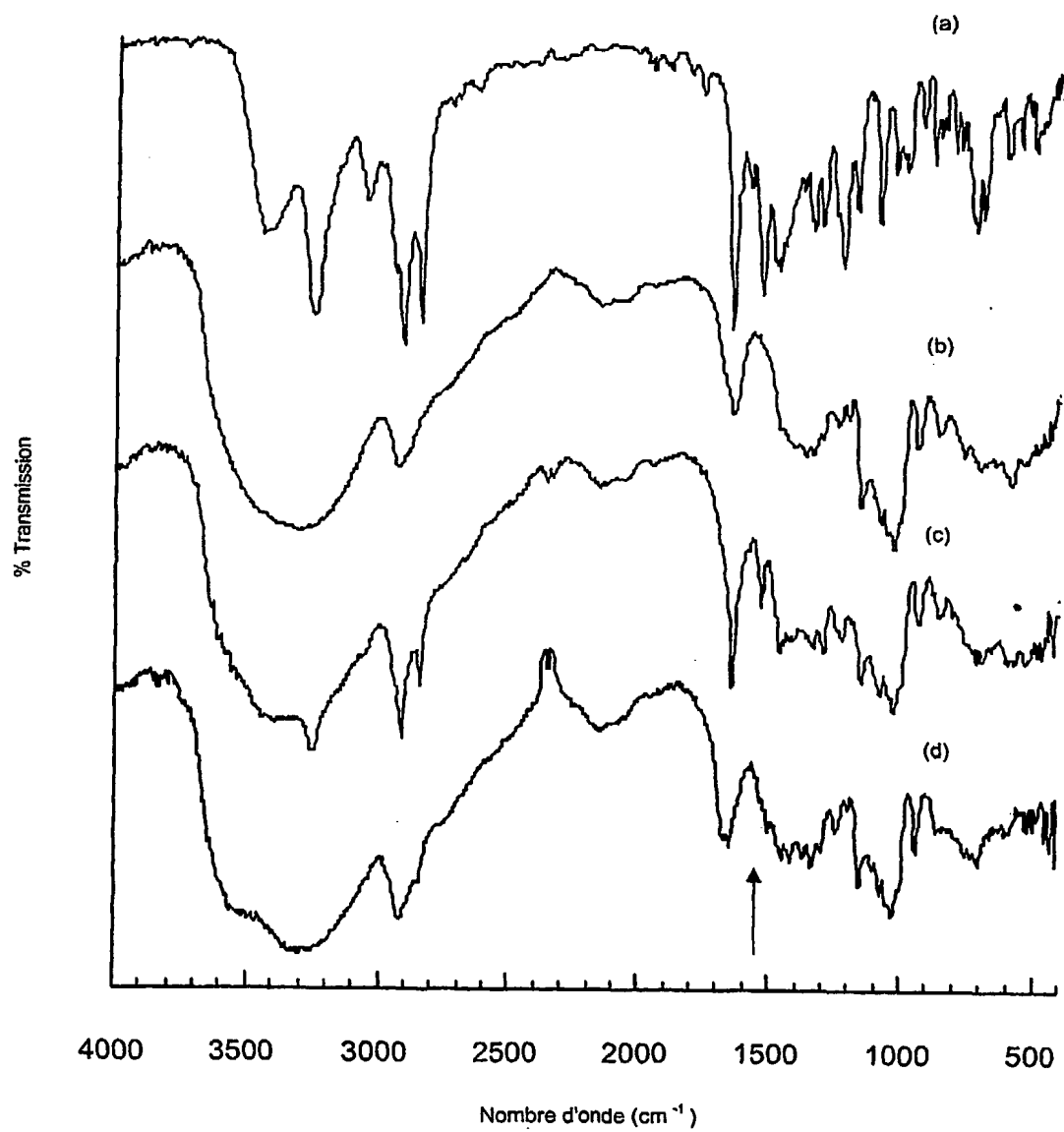


FIGURE 2

3/11

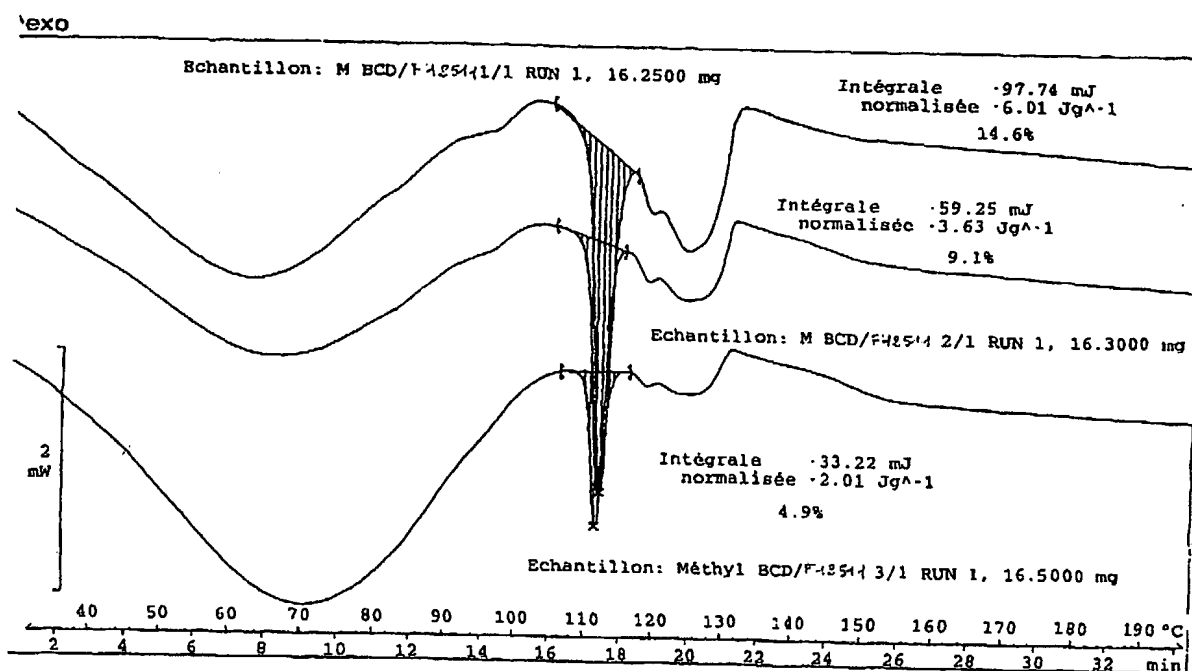


FIGURE 3

4/11

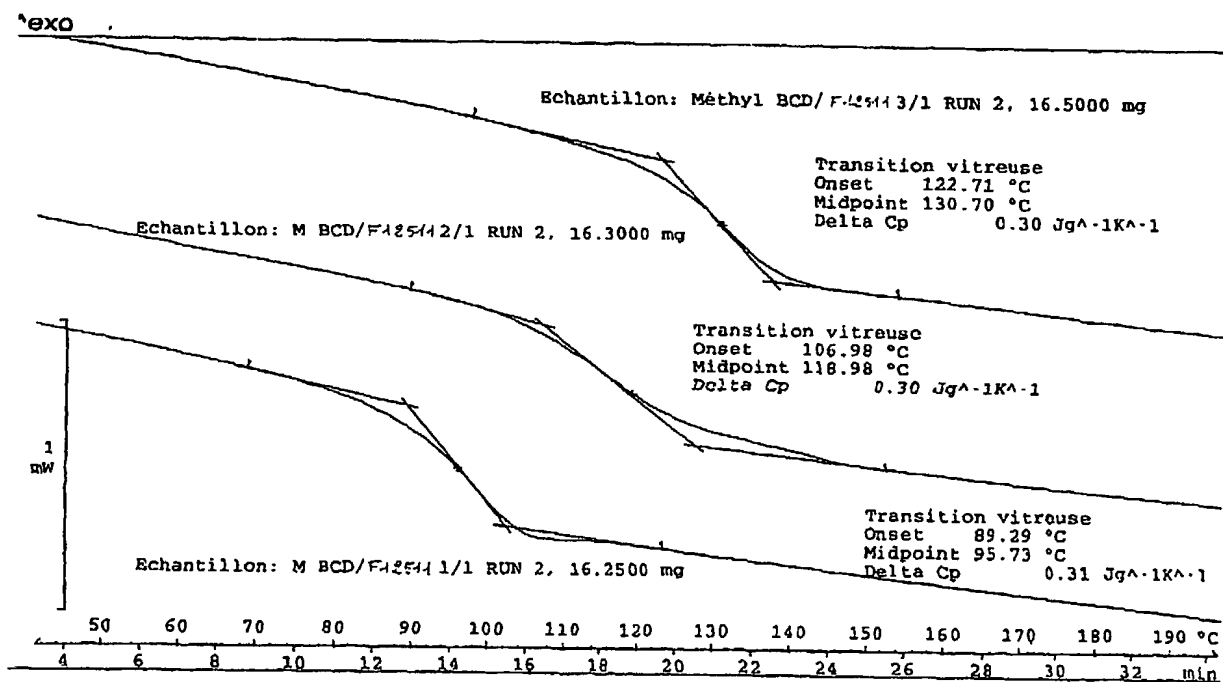


FIGURE 4

5/11

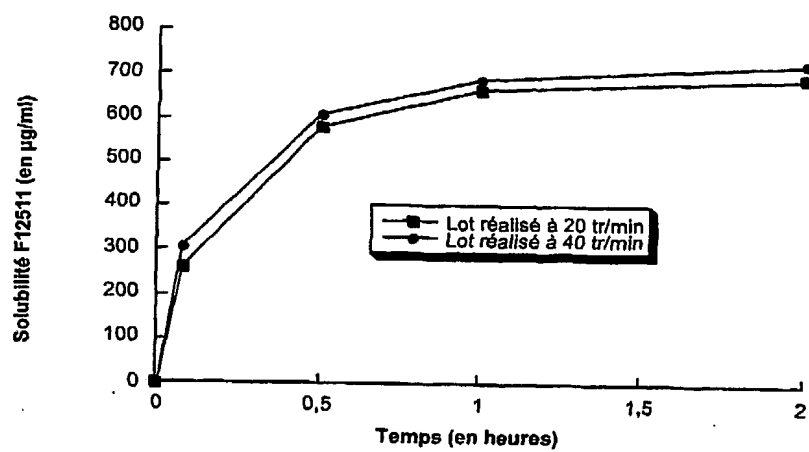
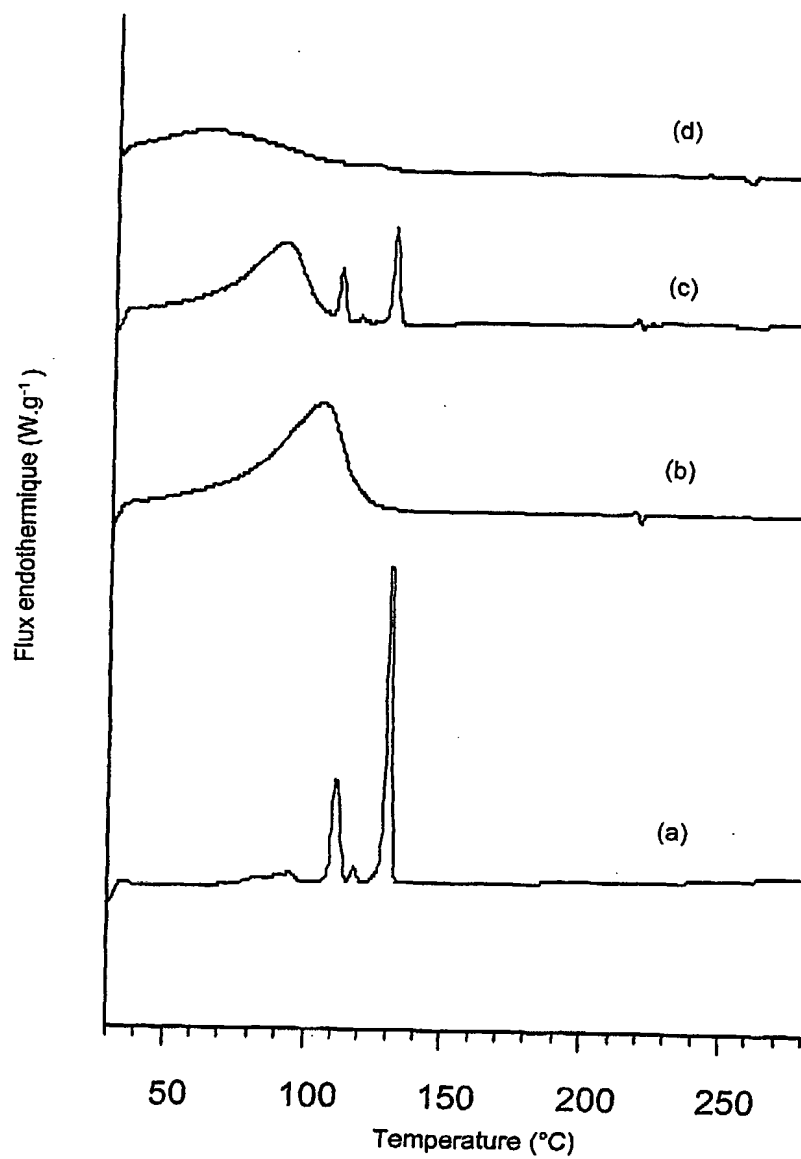


FIGURE 5

6/11

**FIGURE 6**

7/11

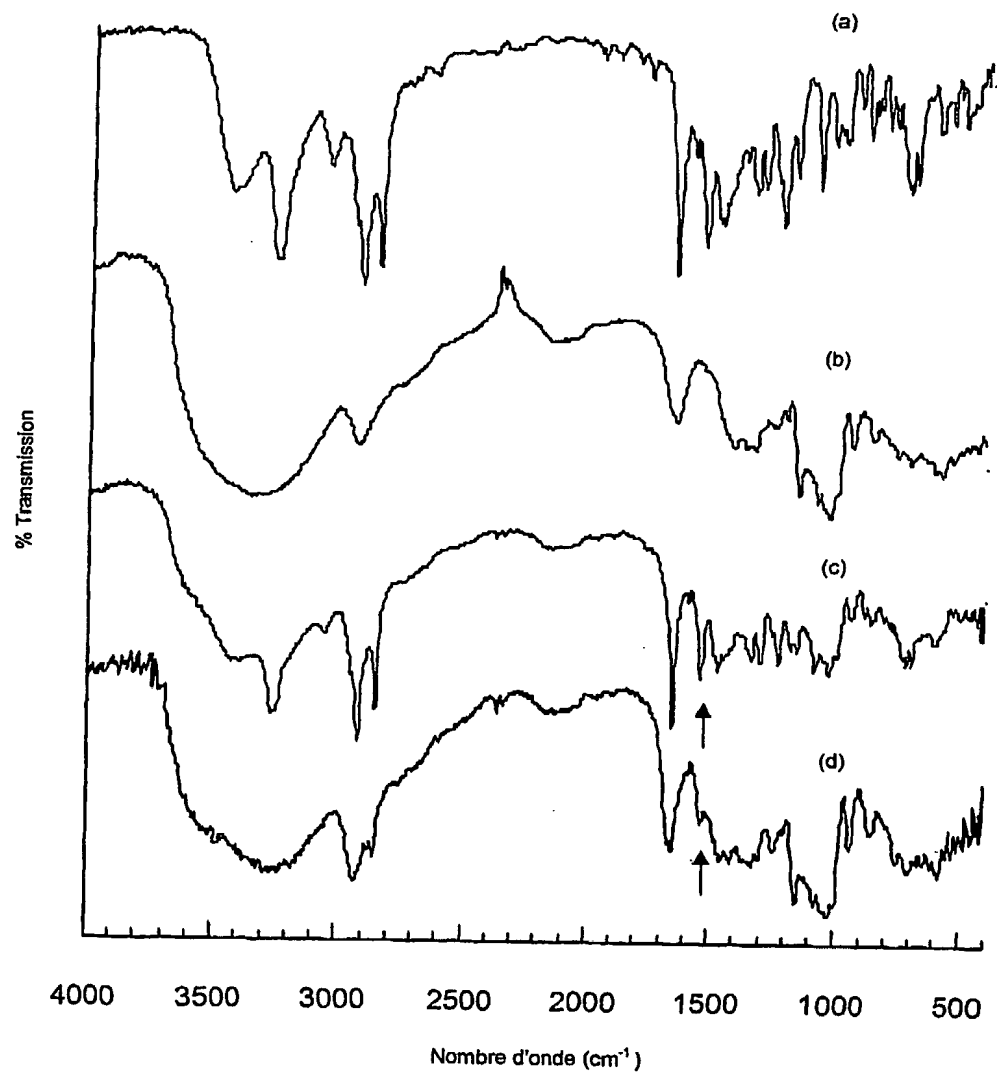


FIGURE 7

8/11

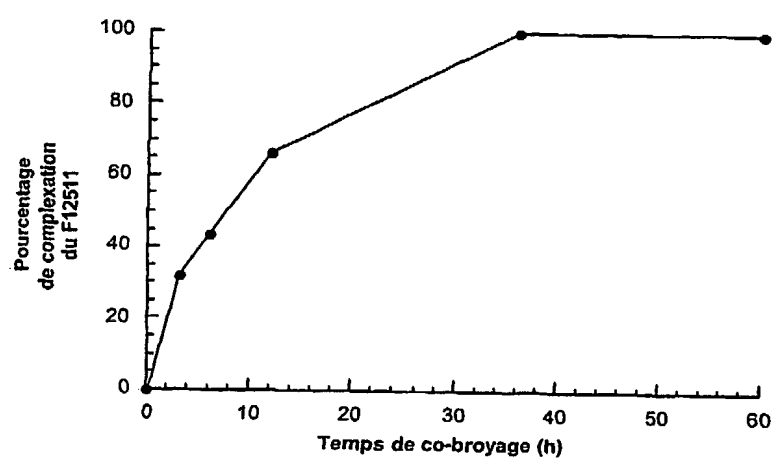


FIGURE 8

9/11

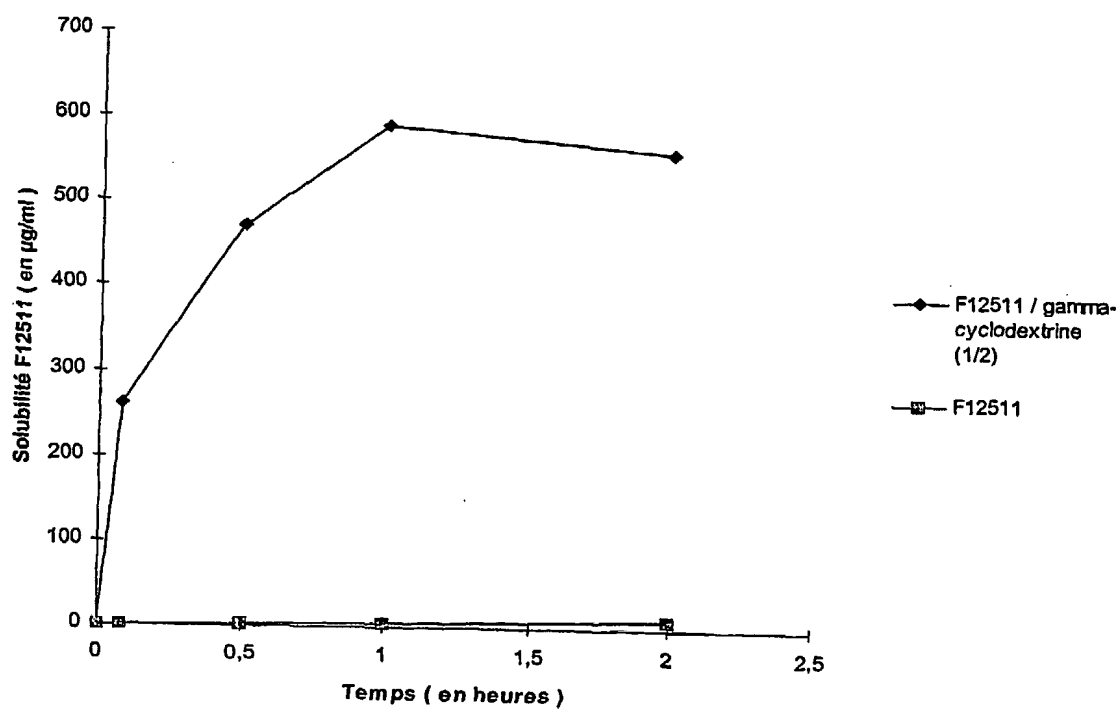


FIGURE 9

10/11

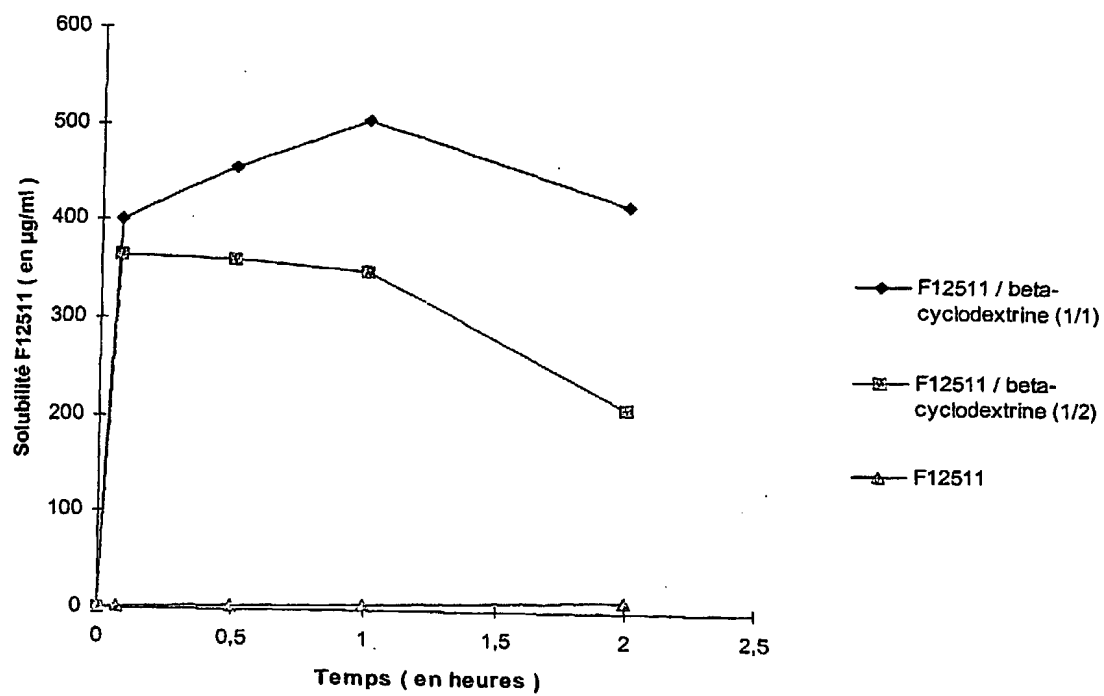


FIGURE 10

11/11

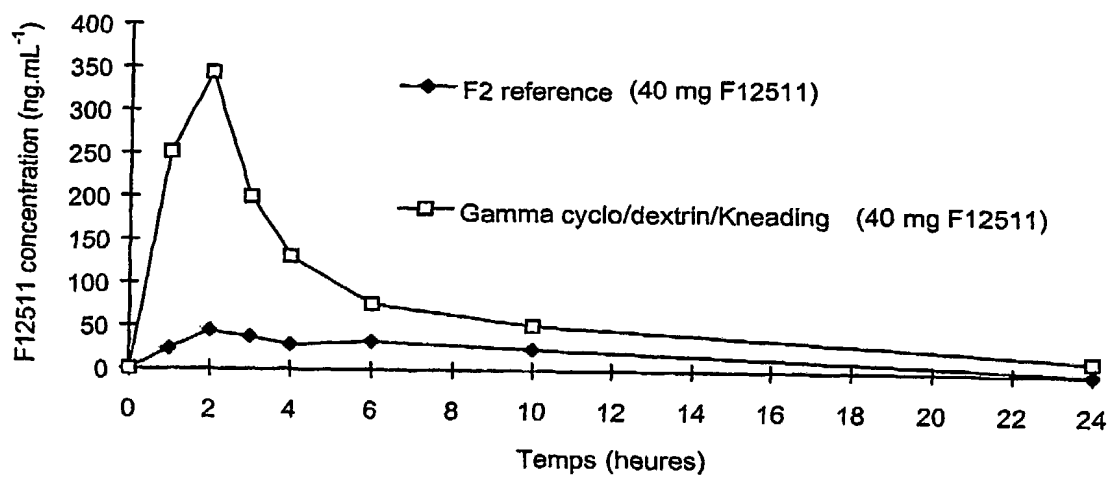


FIGURE 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/01224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C323/60 A61K31/16 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C08B A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	D. JUNQUERO ET AL: BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 61, no. 1, 2001, pages 97-108, XP001036531 the whole document	1,2,7,11
A	WO 97 19918 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 5 June 1997 (1997-06-05) exemples 7, 16; revendications 1-2, 6-8	1,7,11
A	EP 0 070 368 A (AMERICAN CYANAMID CO) 26 January 1983 (1983-01-26) the whole document	1,3,6,7, 11
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2002

Date of mailing of the international search report

17/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/01224

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 18, 3 November 1975 (1975-11-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 152384e, XP002182063 abstract & JP 75 089516 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO LTD) 18 July 1975 (1975-07-18)</p>	<p>1,3,6,7, 11</p>

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/01224

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9719918	A	05-06-1997	FR 2741619 A1	30-05-1997
			AT 191473 T	15-04-2000
			AU 701186 B2	21-01-1999
			AU 7700096 A	19-06-1997
			BR 9611790 A	13-07-1999
			CA 2238845 A1	05-06-1997
			CN 1205689 A , B	20-01-1999
			DE 69607650 D1	11-05-2000
			DE 69607650 T2	30-11-2000
			DK 874812 T3	11-09-2000
			EP 0874812 A1	04-11-1998
			ES 2147399 T3	01-09-2000
			WO 9719918 A1	05-06-1997
			GR 3033786 T3	31-10-2000
			JP 2000500771 T	25-01-2000
			NZ 322959 A	25-05-2001
			PT 874812 T	29-09-2000
			US 5990173 A	23-11-1999
EP 70368	A	26-01-1983	US 4407795 A	04-10-1983
			AU 8605082 A	20-01-1983
			DK 318982 A	17-01-1983
			EP 0070368 A1	26-01-1983
			ES 513964 D0	16-04-1983
			ES 8305212 A1	01-07-1983
			GR 76175 A1	03-08-1984
			JP 58018342 A	02-02-1983
			PL 237497 A1	10-09-1984
			PT 75254 A , B	01-08-1982
JP 75089516	A		ZA 8205069 A	25-05-1983
			NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 02/01224

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07C323/60 A61K31/16 A61K47/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C C08B A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	D. JUNQUERO ET AL: BIOCHEM. PHARMACOL., vol. 61, no. 1, 2001, pages 97-108, XP001036531 le document en entier	1, 2, 7, 11
A	WO 97 19918 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 5 juin 1997 (1997-06-05) exemples 7, 16; revendications 1-2, 6-8	1, 7, 11
A	EP 0 070 368 A (AMERICAN CYANAMID CO) 26 janvier 1983 (1983-01-26) le document en entier	1, 3, 6, 7, 11
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/07/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Amsterdam, L

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 02/01224

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 83, no. 18, 3 novembre 1975 (1975-11-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 152384e, XP002182063 abrégé & JP 75 089516 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO LTD) 18 juillet 1975 (1975-07-18) -----</p>	<p>1,3,6,7, 11</p>

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 02/01224

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9719918	A	05-06-1997	FR 2741619 A1	30-05-1997
			AT 191473 T	15-04-2000
			AU 701186 B2	21-01-1999
			AU 7700096 A	19-06-1997
			BR 9611790 A	13-07-1999
			CA 2238845 A1	05-06-1997
			CN 1205689 A ,B	20-01-1999
			DE 69607650 D1	11-05-2000
			DE 69607650 T2	30-11-2000
			DK 874812 T3	11-09-2000
			EP 0874812 A1	04-11-1998
			ES 2147399 T3	01-09-2000
			WO 9719918 A1	05-06-1997
			GR 3033786 T3	31-10-2000
			JP 2000500771 T	25-01-2000
			NZ 322959 A	25-05-2001
			PT 874812 T	29-09-2000
			US 5990173 A	23-11-1999
EP 70368	A	26-01-1983	US 4407795 A	04-10-1983
			AU 8605082 A	20-01-1983
			DK 318982 A	17-01-1983
			EP 0070368 A1	26-01-1983
			ES 513964 D0	16-04-1983
			ES 8305212 A1	01-07-1983
			GR 76175 A1	03-08-1984
			JP 58018342 A	02-02-1983
			PL 237497 A1	10-09-1984
			PT 75254 A ,B	01-08-1982
JP 75089516	A		AUCUN	25-05-1983

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)